

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A23L 1/09, A61K 45/06		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/31241
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	23. Juli 1998 (23.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00234		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 1998 (16.01.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 01 382.1 16. Januar 1997 (16.01.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): N.V. NUTRICIA [NL/NL]; Eerste Stationsstraat 186, NL-2712 HM Zoetermeer (NL).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STAHL, Bernd [DE/DE]; Pfingstweidstrasse 39, D-61381 Friedrichsdorf (DE). SAWATZKI, Günther [DE/DE]; Ricarda-Huch-Strasse 13, D-35516 Münzenberg (DE).			
(74) Anwalt: KÖSTER, Hajo; Pippinplatz 4a, D-82131 Gauting (DE).			
(54) Title: CARBOHYDRATE MIXTURE			
(54) Bezeichnung: KOHLENHYDRATMISCHUNG			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to a carbohydrate mixture for dietetic foods administered by the enteral or parenteral route and pharmaceuticals, characterized in that said mixture consists of (a) monosaccharide(s), (b) oligosaccharide(s) (at most hexasaccharides) and (c) polysaccharide(s) (at least heptasaccharides), where the mixing ratio a: b: c, in respect of weight, is: a = 1, b = 40 to 1000, and c = 1 to 50, and in that it contains at least 1 weight percent of fucose occurring either freely and/or bound to an oligosaccharide and/or a polysaccharide. According to the invention, the carbohydrate mixture has both a nutritional and a biological effect which is considerably greater than the corresponding action of the individual constituents.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Bereitgestellt wird eine Kohlenhydratmischung für diätetische, enterale und parenterale Nahrungen sowie Pharmazeutika, die sich dadurch auszeichnet, daß sie aus a = Monosaccharid(en), b = Oligosaccharid(en) (bis zu Hexasaccharid) und c = Polysaccharid(en) (ab Heptasaccharid) mit einem Mischungsverhältnis a : b : c von, bezogen auf das Gewicht, a = 1, b = 40 bis 1000 und c = 1 bis 50, aufgebaut ist und mindestens 1 Gew.-% Fucose in freier und/oder in an ein Oligosaccharid und/oder ein Polysaccharid gebundener Form enthält. Diese erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung verfügt nicht nur über eine nutritive Wirkung sondern ist in ihrer biologischen Wirkung wesentlich potenter als die entsprechende Wirkung der Einzelkomponenten.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

1

Kohlenhydratmischung

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft eine Kohlenhydratmischung für diätetische, enterale und parenterale Nahrungen sowie Pharmazeutika und die Verwendung dieser Kohlenhydratmischung.

Kohlenhydrate stellen bekanntlich einen der wesentlichen Grundpfeiler der Ernährung dar. Daher werden die unterschiedlichsten Kohlenhydrate den verschiedensten Nahrungen, insbesondere "künstlich" hergestellten Nahrungen, und auch Pharmazeutika beigegeben. Die Aufgabe der Kohlenhydrate ist dabei primär nutritiver Art bzw. sie fungieren als Ballaststoff.

Die Kohlenhydrate bestehen aus Monosacchariden bzw. setzen sich aus diesen zusammen. Je nach Polymerisationsgrad werden die Kohlenhydrate als Oligosaccharide bzw. Polysaccharide oder Glycane bezeichnet. Im Rahmen der vorliegenden Unterlagen werden hier als Oligosaccharide Kohlenhydrate mit bis zu 6 Monosaccharid-Einheiten verstanden. Kohlenhydrate mit 7 und mehr Monosacchariden werden hier als Polysaccharide bezeichnet.

Aufgrund der Variabilität der die Kohlenhydrate aufbauenden Monomere, der Position der glycosidischen Bindung und der Anomerie der Kohlenhydrate stellen diese Kohlenhydrate und deren Konjugate eine extrem heterogene und umfangreiche Substanzklasse dar.

Kohlenhydrate haben nun die unterschiedlichsten biologischen Funktionen. In diesem Zusammenhang wird rein beispielhaft darauf verwiesen, daß Glycanstrukturen besonders bei Zell-Matrix-, Zell-Zell- und ähnlichen Erkennungs- und Adhäsionsprozessen eine wichtige Rolle spielen. Die Kohlenhydratstrukturen liegen sowohl als freie Oligosaccharide als auch in gebundener Form vor, beispielsweise in Glycoproteinen, Proteo-

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

2

glycanen und Glycolipiden. Die Adhäsion von Microorganismen an Glycostrukturen von Epithelien/Endothelien oder andere körpereigene Zellen wirkt sich unter anderem auch auf den Zellstoffwechsel des Wirtsorganismus aus. Die Liste der Funktionen, welche von Kohlenhydraten wahrgenommen werden, ließe sich nun beliebig verlängern. Die oben
5 geschilderte Funktion der Glycanstrukturen stellt daher nur ein willkürlich gewähltes Beispiel dar.

Kohlenhydrate werden nun zunehmend in Nahrungen, "functional food" und Pharmazeutika unter dem Aspekt einer biologischen Wirksamkeit eingesetzt. Bisher wurden jedoch nur irgendwelche speziellen, über eine
10 bestimmte Eigenschaft verfügenden Kohlenhydratspezies zur Anwendung gebracht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Kohlenhydratmischung bereitzustellen, die diätetischen, enteralen und parenteralen
15 Nahrungen sowie Pharmazeutika einverleibt werden kann und neben einem nutritiven Effekt auch über ein breites Wirkspektrum verfügt.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäße Mischung von Monosacchariden, Oligosacchariden und Polysacchariden in ihrer
20 biologischen Wirkung wesentlich potenter ist als die entsprechende Wirkung der Einzelkomponenten. Mit der erfindungsgemäßen Mischung können dabei folgende biologische Wirkungen erzielt werden:

- Verhinderung der Adhäsion von pathogenen Substanzen/Organismen wie Toxinen, Viren, Bakterien, Pilzen, transformierten Zellen und Parasiten
25
- Auflösung von Komplexen von Toxinen, Viren, Bakterien, Pilzen und anderen Pathogenen mit körpereigenen Zellen sowie deren Ausschleusung aus dem Körper
- Stabilisierung einer natürlichen Mikroflora

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

3

- Beschleunigung der Wundheilung (bei pharmazeutischen und enteralen Mischungen).

Damit eignet sich die erfindungsgemäße Mischung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Symptomen/Erkrankungen, die im Zusammenhang mit der Assoziation/Adhäsion der genannten Substanzen und Organismen an Epithelien oder andere körpereigenen Zellen stehen (wie Diarrhöe, Meningitis, Otitis, Gastritis und Influenza). Die erfindungsgemäße Mischung verfügt zudem aufgrund von Abbaureaktionen durch körpereigene Enzyme und nachfolgender Resorption der Produkte über eine nutritive Wirkung.

Während für die nutritiven und präbiotischen Effekte der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung die Abbaurate, Kinetik und Resorption relevant sind, ist für die biologische Funktion überraschenderweise nicht nur die chemische Zusammensetzung sondern das Mischungsverhältnis von Monosacchariden/Oligosacchariden/Polysacchariden von Bedeutung.

Das Mischungsverhältnis von a = Monosaccharid, b = Oligosaccharid und c = Polysaccharid ist dabei erfindungsgemäß wie folgt: $a = 1$, $b = 40$ bis 1000, $c = 1$ bis 50.

Als Oligosaccharide werden dabei solche bis zum Hexasaccharid (z.B. Mono-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexasaccharid) verstanden.

Wenn im Rahmen der vorliegenden Unterlagen von einem Saccharid im Singular die Rede ist, dann kann es sich nicht nur um eine einzelne Spezies sondern auch um eine Mischung beliebiger Spezies handeln.

Wenn zudem im Rahmen der vorliegenden Unterlagen von Bereichen die Rede ist, dann sind mit der Bereichsangabe zumindest alle ganzzahligen Zwischenwerte und auch von dem Bereich umfaßte engere Bereiche umfaßt und offenbart. Dies bedeutet beispielsweise für die Komponente c , die 1 bis 50 betragen kann, daß damit auch die dazwischenliegenden

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

4

Werte, wie 2, 3, 4 ... 12, 13, 14 ... 25, 26, 27, ... 37, 38, 39, 40, 41 ... umfaßt sind. Analoges gilt für die Komponente b, so daß damit alle zwischen 40 bis 1000 liegenden, zumindest ganzzahligen Zwischenwerte (z.B. 41,42,43,44 bis 998,999) offenbart sind.

- 5 Die Mischung der Komponenten der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung stellt somit ein wesentliches Merkmal der Erfindung dar. Das Mischungsverhältnis von Monosacchariden, Oligosacchariden und Polysacchariden beträgt dabei vorzugsweise 1:40:10 bis 1:1000:1 und insbesondere 1:80:20. Durch diese Angabe sind auch in diesem Fall alle
10 zwischen den Bereichsgrenzen liegenden, insbesondere ganzzahligen Werte umfaßt und offenbart. Das Molekulargewicht der Polysaccharide kann dabei bis auf einige MDa und auf partikuläre Kohlenhydrate mit einer hohen Anzahl aktiver Gruppen ausgedehnt werden.

- Ein weiteres wichtiges Merkmal der erfindungsgemäßen Mischung besteht darin, daß mindestens ca. 1 Gew.-% Fucose in dieser Mischung
15 vorhanden ist (alle Mengenangaben beziehen sich im übrigen, sofern nichts anderes angegeben ist, auf das Gewicht). Die Fucose kann dabei in freier Form oder in gebundener Form (als fucosyliertes Oligosaccharid oder fucosyliertes Polysaccharid) vorliegen. Natürlich ist es auch mög-
20 lich, daß die Fucose sowohl in freier Form als auch in gebundener Form vorliegt. Diese Fucose macht dabei vorzugsweise mindestens ca. 5 Gew.-% und insbesondere 5 bis 10 Gew.-% der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung aus.

- Nach einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung zusätzlich ca. 1 Gew.-% Sialin-
25 säure. Der Begriff Sialinsäure steht hier im Rahmen der vorliegenden Unterlagen stellvertretend für folgende Substanzen bzw. folgende Substanzen werden darunter subsummiert: N-Acetyl-Neuraminsäure, N-Glycolyl-Neuraminsäure und andere Neuraminsäuren. Alle diese
30 Sialinsäuren können auch in O-acetylierter Form vorliegen. Die

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

5

Sialinsäure kann dabei frei vorliegen oder an ein Oligosaccharid und/oder an ein Polysaccharid gebunden sein. Natürlich sind auch beliebige Mischungen möglich. Die Sialinsäure macht dabei vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% aus und liegt insbesondere als

5 Sialyllactose und/oder Disialyllactose bzw. Disialyllacto-N-tetraose vor.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung kann man alle bisher bekannten und insbesondere für die Herstellung von Nahrungen bzw. Nahrungsmitteln eingesetzten Kohlenhydrate und Kohlenhydratmischungen einsetzen. Auch ist es möglich, bereits durch

10 technische Modifikation veränderte Rohstoffe zur Anwendung zu bringen. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Mischung kann dann durch einfaches Mischen der entsprechend ausgewählten Monosaccharide, Oligosaccharide und Polysaccharide in dem gewünschten Mischungsverhältnis erfolgen.

15 Als Rohstoffe können somit sowohl freie Kohlenhydrate wie Speicherkohlenhydrate (Stärke, Fructane) als auch Gerüstkohlenhydrate wie Zellulosen, Hemizellulosen und Chitine eingesetzt werden. Darüberhinaus können Glycokonjugate wie Glycolipide, Glycoproteine, Proteoglycane etc. eingesetzt werden. Auch ist es möglich, eine enzymatische

20 Modifikation mit Hydrolasen (beispielsweise Glycosidasen, Transglycosidasen und Lipasen), Transferasen (beispielsweise Fucosyl-Transferasen und Sialyltransferasen), Isomerasen (beispielsweise Aldolasen und Ketolasen), Oxidoreduktasen (beispielsweise Oxidasen) und Reduktasen (Glucosedehydrogenase)), Lyasen (beispielsweise Polysaccharidlyase)

25 und Ligasen der Rohstoffe und Produkte durchzuführen. Ferner ist es möglich, eine technische Modifikation der Rohstoffe und Produkte vorzunehmen, nämlich durch Druck (beispielsweise Extrusion), Temperatur (beispielsweise Karamelisierung), organische Synthesen, organische Modifizierung (beispielsweise Carboxymethylierung und Peracetylierung),

30 saure und/oder basische Hydrolyse und Fraktionierung

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

6

(beispielsweise nach Größe und/oder physikochemischen Parametern wie Ladung und Hydrophobizität).

Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung setzt sich dabei im wesentlichen aus den nachstehend aufgeführten Monosacchariden und den
5 daraus aufgebauten Oligosacchariden sowie Polysacchariden zusammen:

N-Acetylneuraminsäure, N-Glycolylneuraminsäure und/oder deren O-acetylierte Formen, D-Glucose, D-Fructose, D-Galactose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, L-
10 Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose und Monosaccharide mit Carboxylgruppen wie D-Galacturonsäure.

Diese Monomere und die darauf aufgebauten höheren Einheiten können außerdem durch $-OSO_3H$ - und/oder OPO_3H -Gruppen modifiziert sein.

Die Fucosylierung bzw. Sialisierung der Kohlenhydrate kann dabei auf
15 übliche Weise erfolgen.

Wie bereits oben dargelegt, kann das Mischungsverhältnis a:b:c bis zu 1:1000:1 betragen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn nur wenig freie Fucose und/oder freie Sialinsäure vorhanden ist.

Das Verhältnis der gesamten neutralen Kohlenhydrate zu den gesamten
20 sauren Kohlenhydraten (beispielsweise NeuAc und/oder Kohlenhydraten mit OSO_3H - und/oder OPO_3H -Gruppen sollte vorzugsweise 100:1 bis 1:1 und insbesondere bevorzugt 10:1 betragen.

Die in der erfindungsgemäßen Mischung zum Einsatz gebrachten Monosaccharide und Oligosaccharide weisen zwar eine niedrige Affinität
25 (Anbindung oder Komplexierung) für bestimmte Rezeptoren auf, können aber aufgrund der erhöhten Diffusion und Flexibilität überraschenderweise bereits bestehende Komplexe von Substanzen und Organismen (Toxinen/Viren, Bakterien und Zellen) mit den Zielstrukturen

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

7

(beispielsweise Epitheloberflächen) und den damit assoziierten Erkennungsmolekülen (d.h. Rezeptoren) auflösen.

Die in der erfindungsgemäßen Mischung vorhandenen Polysaccharide weisen viele Epithope (Bindestellen) auf und besitzen somit eine um einige Größenordnung höhere Affinität und damit eine starke Bindung (verglichen mit den kleinen Molekülen) zu den entsprechenden Rezeptoren. Zusätzlich wird durch Moleküle mit derartigen polyvalenten Bindestellen eine Quervernetzung vieler Erkennungsmoleküle erzielt. Diese Polysaccharide können somit Substanzen und Organismen, beispielsweise Bakterien, gegebenenfalls aber auch deren Rezeptoren und gesamte (Epithel)-Oberflächen stabil maskieren. Eine Adhäsion der Substanzen und Organismen, beispielsweise Bakterien, an Zelloberflächen und den gesamten Epithelien wird somit verhindert. Zudem wird die Ausschleusung bzw. Vernichtung der Substanzen und Organismen aus dem Körper begünstigt.

Die Fucose - und Sialinsäure-Einheiten beeinflussen die biologische Aktivität von Oligo- und Polysacchariden.

Nachstehend sind verschiedene, bevorzugte Ausführungsformen darstellende Kohlenhydratmischungen beschrieben. Die Angaben beziehen sich dabei auf Gew.-%, sofern nichts anderes angegeben ist.

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

8

Beispiel 1

Zusammensetzung

	Bestandteil	Gew.-%
	Fucose	0,5
5	Glucose	0,5
	Sialyllactosen	1
	Fucosyllactosen	0,5
	Fucosylierte Oligosaccharide wie	
	Lactofucopentaosen	4
10	Sialisierte Oligosaccharide wie	
	Disialolacto-N-Tetraose	1
	Maltodextrin	72,5
	Stärke	20

Beispiel 2

15 Zusammensetzung

	Bestandteil	Gew.-%
	Fucose	0,5
	Glucose	0,5
	Sialyllactosen	1
20	Fucosyllactosen	0,5
	Fucosylierte Oligosaccharide wie	
	Difucosyl-Lactose	4
	Sialisierte Oligosaccharide wie	
	Sialolacto-N-Hexaosen	1
25	Inulin	72,5
	Stärke	20

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

9

Beispiel 3

Zusammensetzung

	Bestandteil	Gew.-%
	Fucose	1,5
5	Glucose	0,5
	Sialyllactosen	1
	Fucosyllactosen	0,5
	Fucosylierte Oligosaccharide wie	
	Difucosyl-Lacto-N-Tetraose	3
10	Sialisierte Oligosaccharide wie	
	Sialolacto-N-Hexaosen	1
	Oligosaccharide wie Mannane und	
	Galactane	10
	Inulin	62,5
15	Mikrokristalline Cellulose	20

Beispiel 4

Zusammensetzung

	Bestandteil	Gew.-%
	Fucose	1,5
20	Glucose	0,5
	Sialyllactosen	1
	Fucosyllactosen	0,5
	Fucosylierte Oligosaccharide wie	
	Lactofucopentaosen	3
25	Sialisierte Oligosaccharide wie	
	Disialolacto-N-Tetraose	1
	Galactooligosaccharide	10

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

10

Inulin	62,5
Mikrokristalline Cellulose	20

Beispiel 5

Zusammensetzung

5	Bestandteil	Gew.-%
	Fucose	0,1
	Glucose	0,5
	Sialyllactose	0,5
	Fucosyllactosen	4,9
10	Disialyllacto-N-tetraose	2,0
	Maltodextrin	70
	Stärke	22

Beispiel 6

Zusammensetzung

15	Bestandteil	Gew.-%
	Fucose	0,1
	Glucose	0,5
	Sialyllactose	1
	Fucosyllactosen	0,9
20	Galacto-Oligosaccharide	20,5
	Inulin	5
	Stärke	72

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

11

PATENTANSPRÜCHE

1. Kohlenhydratmischung für diätetische, enterale und parenterale Nahrungen sowie Pharmazeutika,
dadurch gekennzeichnet,
5 daß sie aus a = Monosaccharid(en), b = Oligosaccharid(en) (bis zu Hexasaccharid) und c = Polysaccharid(en) (ab Heptasaccharid) mit einem Mischungsverhältnis a : b : c von, bezogen auf das Gewicht,
:
a = 1
10 b = 40 bis 1000 und
c = 1 bis 50,
aufgebaut ist und
mindestens 1 Gew.-% Fucose in freier und/oder in an ein Oligosaccharid und/oder ein Polysaccharid gebundener Form enthält.
- 15 2. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Mischungsverhältnis a:b:c ca. 1:80:20 beträgt.
3. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
20 daß sie mindestens 5 Gew.-% und insbesondere 5 bis 10 Gew.-% Fucose enthält.
4. Kohlenhydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Fucose an die Oligosaccharide und Polysaccharide wie
25 folgt gebunden ist : α 1-2, α 1-3, α 1-4, α 1-6.

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

12

5. Kohlenhydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie mindestens 1 Gew-% Sialinsäure(n) in freier und/oder in an
ein Oligosaccharid und/oder ein Polysaccharid gebundener Form
enthält.
6. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie 1 bis 5 Gew-% Sialinsäure(n), insbesondere in gebundener
Form als Sialyllactose und/oder Disialyllactose bzw. Disialyllacto-N-
tetraose, enthält.
7. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 5 oder 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Sialinsäure(n) an die Oligosaccharide und Polysaccharide
wie folgt gebunden ist (sind): α 2-3, α 2-6, α 2-8.
8. Kohlenhydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Monosaccharide im wesentlichen aus den folgenden Mo-
nomenen bestehen bzw. die Oligosaccharide und Polysaccharide im
wesentlichen aus den folgenden Monomeren zusammengesetzt
sind, die durch -OSO₃H- und/oder -OPO₃H-Gruppen modifiziert
sein können:
N-Acetylneuraminsäure, N-Glycolylneuraminsäure und/oder deren
O-acetylierte Formen, D-Glucose, D-Fructose, D-Galactose, D-
Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosa-
min, D-Xylose, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-
Idose, D-Ribose und Monosaccharide mit Carboxylgruppen wie D-
Galacturonsäure.

WO 98/31241

PCT/EP98/00234

13

9. Kohlenhydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß es sich bei den Monosacchariden, Oligosacchariden und Poly-
sacchariden um per se bekannte und für die Herstellung von Koh-
lenhydratmischungen üblicherweise eingesetzte Saccharide han-
delt, die fucosyliert und gegebenenfalls sialysiert sind oder wurden.
10. Verwendung einer Kohlenhydratmischung nach einem der vorher-
gehenden Ansprüche bei Säuglingen in einer Menge von minde-
stens 100 mg/kg Körpergewicht/Tag, insbesondere von ca. 500
mg/kg/Tag (bei Erkrankung doppelte Dosis).
11. Verwendung einer Kohlenhydratmischung nach einem der Ansprü-
che 1 bis 9 bei Erwachsenen in einer Menge von mindestens 200
mg/kg Körpergewicht/Tag, insbesondere von ca. 1 g/kg/Tag (bei Er-
krankung doppelte Dosis).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A23L1/09 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 39 35 906 A (W.REUTTER) 2 May 1991 see claims 1,2,4,5,9,11,16-21 ---	1-9
A	WO 94 18986 A (J.NORMARK ET AL.) 1 September 1994 see claims ---	1
A	WO 92 10947 A (OLLE LJUNGQVIST) 9 July 1992 see claims -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 1998

Date of mailing of the international search report

17/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Van Moer, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00234

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3935906	A	02-05-1991	NONE	
WO 9418986	A	01-09-1994	AU 6042594 A	14-09-1994
			CA 2157049 A	01-09-1994
			CN 1121311 A	24-04-1996
			EP 0690717 A	10-01-1996
			JP 8509467 T	08-10-1996
			NO 953281 A	21-08-1995
WO 9210947	A	09-07-1992	SE 469775 B	13-09-1993
			AT 135167 T	15-03-1996
			AU 9133691 A	22-07-1992
			DE 69117980 D	18-04-1996
			DE 69117980 T	25-07-1996
			DK 564511 T	01-04-1996
			EP 0564511 A	13-10-1993
			FI 932740 A	15-06-1993
			SE 9004131 A	22-06-1992
			US 5438043 A	01-08-1995
			US 5624907 A	29-04-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00234

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A23L1/09 A61K45/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A23L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 39 35 906 A (W.REUTTER) 2.Mai 1991 siehe Ansprüche 1,2,4,5,9,11,16-21 ---	1-9
A	WO 94 18986 A (J.NORMARK ET AL.) 1.September 1994 siehe Ansprüche ---	1
A	WO 92 10947 A (OLLE LJUNGQVIST) 9.Juli 1992 siehe Ansprüche -----	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Juni 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Moer, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00234

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3935906 A	02-05-1991	KEINE	
WO 9418986 A	01-09-1994	AU 6042594 A	14-09-1994
		CA 2157049 A	01-09-1994
		CN 1121311 A	24-04-1996
		EP 0690717 A	10-01-1996
		JP 8509467 T	08-10-1996
		NO 953281 A	21-08-1995
WO 9210947 A	09-07-1992	SE 469775 B	13-09-1993
		AT 135167 T	15-03-1996
		AU 9133691 A	22-07-1992
		DE 69117980 D	18-04-1996
		DE 69117980 T	25-07-1996
		DK 564511 T	01-04-1996
		EP 0564511 A	13-10-1993
		FI 932740 A	15-06-1993
		SE 9004131 A	22-06-1992
		US 5438043 A	01-08-1995
		US 5624907 A	29-04-1997